

Síndrome cerebeloso paraneoplásico y carcinoma pulmonar de células pequeñas asociados a presencia de anticuerpos anti-Zic4



RAFAEL RODRÍGUEZ, ROBERTO PARIENTE,
ANA GARCÍA-SOIDÁN, RUBÉN BALLESTAER,
ÁNGELA M^a CARRASCO

Departamento Inmunología, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España

Descripción del caso

Varón de 57 años diagnosticado en abril de 2016 de un adenocarcinoma pulmonar en estadio IVA (T2N0M1a), con las siguientes mutaciones en el gen *EGFR* (*Epidermal Growth Factor Receptor*): deleción en exón 19 y mutación puntual T790M en el exón 20. Inició tratamiento de primera línea con Afatinib 40 mg diarios, sin mejoría. A los dos años, dió su consentimiento informado para participar en el ensayo clínico INCB 39110-207, que combina Osimertinib 80 mg diarios con Itacitinib 400 mg diarios (inhibidor de JAK1 (*Janus-associated kinase 1*)), como tratamiento de segunda línea. En junio de 2018 se somete a cirugía para resección de tejido pulmonar

canceroso, dada la progresión de la enfermedad. Tras varios episodios de hepatotoxicidad relacionados con los fármacos administrados, se fue bajando la dosis de Itacitinib progresivamente hasta llegar a 200 mg en noviembre de 2019. En mayo de 2020 acude a consulta por deterioro neurológico en forma de somnolencia, dificultad progresiva para hablar a lo largo del día y temblores.

Exploración y pruebas complementarias

Con objetivo de esclarecer la etiología de la clínica neurológica, se realizaron diferentes estudios. Por tomografía

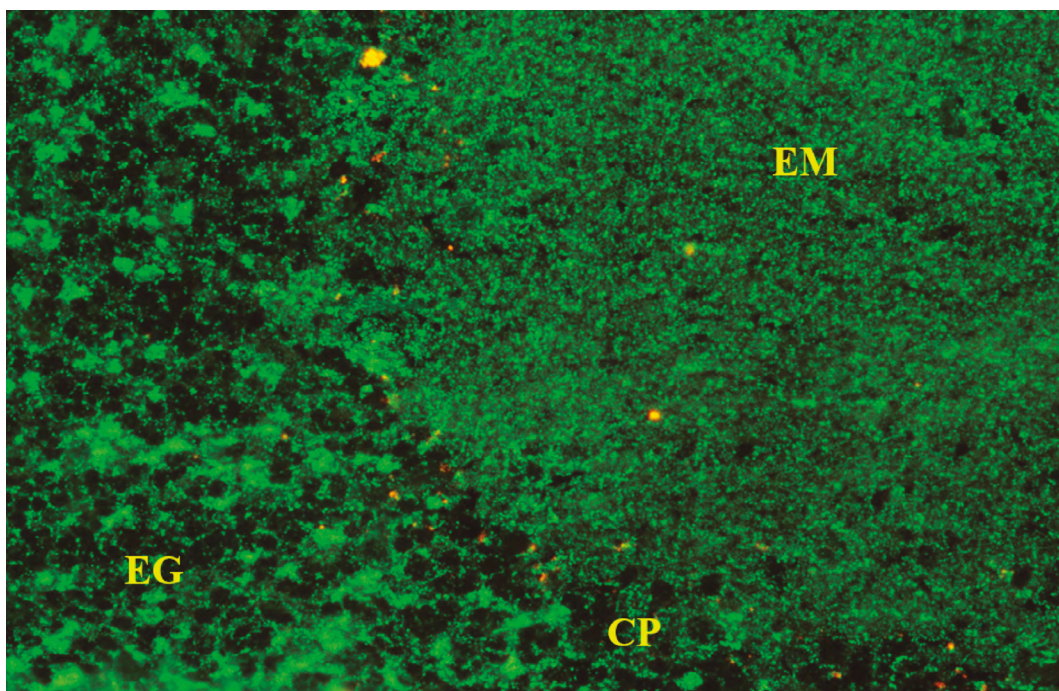


Imagen 1. IFI positiva anti-Zic4. (Figura de elaboración propia)

Antígeno	Intensidad	Clase	o	(+)	+	++	+++
Amphiphysin (Amp)	2	o					
CV2 (CV2)	2	o					
PNMA2/Ta (Ma2/Ta)	0	o					
Ri (Ri)	2	o					
Yo (Yo)	1	o					
Hu (Hu)	3	o					
Recoverin (Rec)	3	o					
SOX1 (SOX1)	2	o					
Titin (Titin)	2	o					
Zic4 (Zic4)	31	+					
GAD65 (GAD65)	2	o					
Tr (DNER) (Tr)	1	o					
Control (Co)	155	+++					

Imagen 2. IFI Inmunoblot de EUROIMMUN™. (Figura de elaboración propia)

computarizada a nivel craneal, no se observaron signos de hemorragia intracraneal ni desviación de la línea media. Mostraba un sistema ventricular de calibre y morfología normales, así como ausencia de lesiones focales, tanto intra como extraaxiales, de aspecto tumoral (descartaba posible metástasis a este nivel). También, órbitas y senos paranasales sin alteraciones radiológicas. Por resonancia magnética nuclear, con y sin contraste, se pudieron detectar cambios involutivos (atrofia) a nivel supratentorial, así como en tronco encefálico y ambos hemisferios cerebelosos, más marcados de lo esperable para la edad del paciente. Se descarta metástasis en el sistema nervioso central (SNC) y carcinomatosis meníngea, aunque sí se observan metástasis óseas en calota craneal. En el estudio del líquido cefalorraquídeo no se vio aumento de leucocitos ni de hematíes ni presencia de microorganismos. Tampoco fueron positivas las bandas oligoclonales IgG e IgM. No obstante, se observa una ligera proteinorraquia. Se realizó un estudio completo de anticuerpos onconeuronales por inmunofluorescencia indirecta (IFI), sobre corte de cerebelo de roedor, que se confirmó por Inmunoblot. Se vio un patrón positivo para anticuerpos anti-Zic4 (proteína nuclear de unión a Zinc tipo 4) por IFI, que tiñen principalmente el núcleo de las neuronas del estrato granular cerebeloso (EG), negativo el núcleo de las células de Purkinje (CP) y una reactividad menos intensa en estrato molecular (EM). (Imagen 1). La positividad por IFI se ratifica por Inmunoblot para determinar la especificidad antigénica. Empleamos el kit de EUROIMMUN™ que incluye 12 antígenos en el *screening*, entre ellos la proteína Zic4 (Imagen 2).

Diagnóstico diferencial

Dada la clínica y los antecedentes del paciente, podríamos advertir:

- Daño cerebeloso por un origen tóxico, como alcohol, drogas o fármacos (no se puede descartar la asociación con el tratamiento experimental de segunda línea).
- Atrofia multisistémica de origen cerebeloso.
- Síndrome neurológico paraneoplásico (SNP).

Juicio clínico

Síndrome neurológico paraneoplásico (SNP) asociado a la presencia de anticuerpos anti-Zic4, en el contexto de un adenocarcinoma pulmonar con posible desdiferenciación a carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP).

Tratamiento

Previamente a la confirmación del diagnóstico, se comienza tratamiento empírico con una megadosis de corticoesteroides durante 5 días, en julio de 2020 (1g diario de metilprednisolona en 250 cc de suero salino, vía intravenosa). Posteriormente, se suspende la corticoterapia por hepatotoxicidad y, por ende, también se cancela el tratamiento oncológico experimental de segunda línea. En agosto, retoma la terapia con Osimertinib 80 mg diarios combinado con 100 mg de Itacitinib (se sigue

bajando la dosis). Una vez confirmado el diagnóstico de SNP asociado a anticuerpos anti-Zic4, y dado el empeoramiento de la clínica neurológica (agravamiento de los temblores, lentitud de movimientos, mayor dificultad para hablar, pérdida de memoria y desorientación parcial en el tiempo, entre otros), se pauta la administración de 30 g de inmunoglobulinas por vía intravenosa durante 5 días. En septiembre de 2020 (un mes después tras el tratamiento con inmunoglobulinas), se observa una leve mejoría clínica del síndrome cerebeloso y las alteraciones cognitivas. En octubre deja de tomar Itacitinib, por progresión del adenocarcinoma, manteniendo el Osimertinib 80 mg de forma asistencial.

Tras el hallazgo de los anticuerpos anti-Zic4, también se sospechó una posible desdiferenciación del adenocarcinoma a un CPCP, que no pudo ser confirmado mediante biopsia por difícil accesibilidad. Ante la mala respuesta al tratamiento, dada la progresión tumoral y la persistencia del deterioro neurológico, junto con la detección del anticuerpo onconeuronal, se sopesó un cambio de terapia. En consecuencia, inicia tratamiento de tercera línea con cisplatino 60 mg/m² combinado con Pemetrexed 400 mg/m², administrado en 4 ciclos espaciados 21 días. En enero de 2021 inicia otro ciclo de tratamiento con inmunoglobulinas, pues la clínica neurológica empeora por días. Se valora su estado para solicitar cuidados paliativos.

Comentario final

La familia de genes *ZIC* codifica para una serie de proteínas de unión a Zinc que juegan un papel muy importante durante el desarrollo y madurez del SNC, concretamente del cerebelo (1,2). Los anticuerpos anti-Zic4 son un tipo de anticuerpos onconeuronales dirigidos frente a la proteína Zic4, siendo los anticuerpos onconeuronales un tipo de autoanticuerpos que van dirigidos frente a antígenos expresados, tanto por las células tumorales como por el SNC o periférico (3). Estos anticuerpos, como en el caso que estamos exponiendo, suelen aparecer en pacientes onco-

lógicos con sospecha de degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP). Su presencia indica, con alta probabilidad, la coexistencia de un tipo de neoplasia muy concreto, el CPCP (1,2). Además, pueden detectarse en el contexto de otras patologías neurológicas, como una neuropatía sensorial subaguda o una encefalitis límbica (2,4).

Este paciente estaba diagnosticado inicialmente de un adenocarcinoma pulmonar con mutaciones en *EGFR*, por lo que la detección de anticuerpos anti-Zic4 permitió sospechar de una posible desdiferenciación del tumor a un CPCP, debido a la alta asociación entre anti-Zic4 con este tipo de neoplasia. Esta transformación tumoral se ha descrito que ocurre en un 3-10% de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma pulmonar con mutaciones en *EGFR* (5,6), como un posible mecanismo de resistencia tumoral frente al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del receptor EGFR, como el Afatinib (7). Por tanto, gracias a la detección de los anticuerpos anti-Zic4, se desveló la etiología de la clínica neurológica y, además, en base a su alta asociación con el CPCP (92%) (3), se pudo sospechar de una probable desdiferenciación tumoral. En nuestro caso, el hallazgo de estos supuso un cambio en el abordaje de la terapia oncológica, en aras de adecuar el tratamiento a la tipología concreta de tumor que presentaba nuestro paciente.

En algunos casos pueden detectarse más de un anticuerpo onconeuronal. Por ejemplo, los anticuerpos anti-Zic4 se asocian con frecuencia con otros como anti-Hu, anti-Ri o anti-CRMP5/CV2 (1,2), pudiendo interferir en la interpretación del patrón característico asociado a anti-Zic4 por IFI. El estudio complementario por Inmunoblot es necesario tras el *screening* inicial por IFI, y así determinar la especificidad antigénica de estos anticuerpos. Este caso clínico pone de manifiesto la importancia del estudio de anticuerpos onconeuronales en pacientes oncológicos con sospecha de algún síndrome paraneoplásico. En ocasiones, la detección de estos anticuerpos precede al diagnóstico del tumor subyacente, lo que los convierte en contextos determinados, en biomarcadores tumorales.

REFERENCIAS

- 1 Sabater L, Bataller L, Suárez-Calvet M, Saiz A, Dalmau J, Graus F. ZIC antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration and small cell lung cancer. *J Neuroimmunol*. 2008;201-202:163-165.
- 2 Bataller L, Wade D, Graus F, Stacey H, Rosenfeld M, Dalmau J. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology*. 2004;62(5):778-782.
- 3 Carrasco A, Alarcón I, González C, Graus F. Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos onconeuronales. *Inmunol*. 2014;33(4):128-136.
- 4 Aydın Ç, Çelik ŞY, İçöz S, Ulusoy C, Gündüz T, Akman Demir G, Kürtüncü M, Tüzün E. Prognostic Factors in Anti-Neuronal Antibody Positive Patients. *Arch Neuropsychiatry*. 2018;55:189-194.
- 5 Marcoux N, Gettinger S, O'Kane G, Arbour K, Neal J, Husain H, Evans T, Brahmer J, Muzikansky A, Bonomi P, del Prete S, Wurtz A, Farago A, Dias-Santagata D, Mino-Kenudson M, Reckamp K, Yu H, Wakelee H, Shepherd F, Piotrowska Z, Sequist L. EGFR-Mutant Adenocarcinomas That Transform to Small-Cell Lung Cancer and Other Neuroendocrine Carcinomas: Clinical Outcomes. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):278-285.
- 6 Yang H, Liu L, Zhou C, Xiong Y, Hu Y, Yang N, Qu J. The clinicopathologic of pulmonary adenocarcinoma transformation to small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14893.
- 7 El Hussein S, Khader S. Transformation of lung adenocarcinoma to small cell lung carcinoma in the setting of tyrosine kinase inhibitor therapy: Cytological approach of a clinically challenging phenomenon. *Diagn Cytopathol*. 2019;47(8):845-850.